Lane Medical Library

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg
(Direktor: Professor Dr. A. Schmincke)

Ueber das Adenocancroid der Gallenblase mit Bericht über eigene Beobachtung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruprecht-Karls-Universität
zu Heidelberg

vorgelegt von

Hans Atzberger
aus Stuttgart

Gedruckt
im Tageblatt-Haus Coburg
1935

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Dekan:	Referent:
Prof. Dr. C. Schneider	Dr. Wurm

1935

Meiner lieben Mutter
gewidmet.

Der junge Arzt ist überrascht, wenn er bei der Untersuchung einer von der Gallenblase ausgehenden, die Leber durchwachsenden, bösartigen Geschwulst, einen verhornenden Plattenepithelzellenkrebs vorfindet, wie er ihn sonst nur von der Haut und den mit Plattenepithel überkleideten Schleimhäuten kennt. Noch erstaunlicher ist der Befund, wenn neben dem Plattenepithel auch noch drüsenähnliche, aus Zylinderepithel aufgebaute Bildungen in der Geschwulst angetroffen werden.

Solche Geschwülste, Cancroide und Adenocancroide der Gallenblase sind nicht häufig, und die Frage ihrer Entstehung ist noch nicht in jeder Hinsicht geklärt.

Es ist darum nicht überflüssig, wenn ich über einen derartigen, im pathologischen Institut Heidelberg beobachteten Fall berichte und die Auffassungen über die Entstehung solcher Geschwülste behandle.

Im Interesse einer abgerundeten Darstellung erachte ich es für gegeben, die Besprechung dieser seltenen epithelialen Geschwülste im großen Rahmen der epithelialen Gallenblasengeschwülste vorzunehmen.

Da ihrerseits Beziehungen zu den wenig beobachteten mesenchymalen Gallenblasengeschwülsten (Lipome, Fibrome, Myome) ganz fehlen, erübrigt es sich auch diese Gewächse in den Kreis der Betrachtung zu ziehen.

Gutartige epitheliale Geschwülste der Gallenblase treten entsprechend den Verhältnissen im ganzen Verdauungsschlauch, was die Häufigkeit betrifft, weit hinter den Krebsen zurück. Ihre Bedeutung beruht vor allem darauf, daß sich aus ihnen Krebse entwickeln können. Ihre Enstehung in der Gallenblase hat mit der Krebsbildung manches Gemeinsame. Vorneweg sind einfache Papillome und Drüsengeschwülste (Adenome) zu nennen. Eigenartiger sind die sogenannten Adenomyome oder Adenomyofibrome; das sind drüsenähnliche Wucherungen des Gallenblasenepithels, die wohl meist von den Luschkagängen ausgehend, von myomatösen Bildungen der Tunica muscularis umgeben werden.

Bei diesen gutartigen epithelialen Geschwülsten ist von verschiedenen Autoren die Frage einer ursächlichen Beziehung ihrer Entstehung zu den entzündlichen Erkrankungen der Gallenblase aufgeworfen worden. So wies L u b a r s c h darauf hin, daß bei chronischer Cholezystitis am Fundus der Gallenblase des öfteren adenomyomatöse Wucherungen zu finden seien. Auch I w u s c h und L u s c h k a sahen bei chronischer Entzündung aus Wucherungen der

Luschkagänge derartige adenomähnliche Bildungen hervorgehen. Demgegenüber halten Aschoff und Bacmeister es für wahrscheinlicher, daß Gewebsmißbildungen diesen Geschwülsten zugrunde liegen. Von Luschka wird das bestritten mit dem Hinweis darauf, daß er bei Neugeborenen in der Gallenblase nie irgendwelche Gewebsmißbildungen habe feststellen können.

Auch bei den Papillomen, die in ihrem Bau außerordentlich den Blasenpapillomen ähneln können, sind die ursächlichen Beziehungen zu rein entzündlich bedingten Wucherungen des öfteren nachgewiesen.

Die häufigste Geschwulst der Gallenblase ist der Krebs. Nach der Krebsstatistik von Feldner steht der Gallenblasenkrebs nach dem Krebs des Magens, Rektums, Oesophagus und Uterus an fünfter Stelle. Kaufmann fand Gallenblasenkrebse in 5—6 Prozent aller zur Sektion kommenden Krebsfälle. Lubarsch errechnet auf Grund einer Sammelstatistik 5,9 Prozent. Auffallend ist die starke Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes. Die Angaben über die prozentuale Verteilung schwanken sehr. Als Durchschnitt kommen auf 4 Krebse bei Frauen einer bei Männern. Das bevorzugte Alter des Gallenblasenkrebses liegt zwischen 40 bis 50 Jahren. Einen Krebs der Gallenblase bei einer 20jährigen Patientin sah Haberfeld; Kaufmann sah einen solchen bei einer 95jährigen Frau. Nach Aschoff und Bacmeister ist der Funduskrebs etwas häufiger und prognostisch günstiger als der Krebs des Blasenhalses, da letzterer bald metastasiert und mit der Leberpforte in Verbindung tritt.

Ueber die Aetiologie des Gallenblasenkarzinoms sagt Ziegler in seinem Lehrbuch: „Die Bildung des Krebses der Gallenblase läßt sich fast ausnahmslos auf die Anwesenheit von Steinen zurückführen." Fremke, Heidenhain, Kehr, Naunyn sind derselben Ansicht. Siegert zieht einen interessanten Vergleich zwischen primärem und secundärem Gallenblasenkrebs und kommt zu dem folgenden Schluß: Gallensteine sind beim primären Krebs fast ausnahmslos, beim secundären nur ausnahmsweise vorhanden; also sind Gallensteine Ursachen des Krebses und nicht Folgen desselben. Auch Janowski bringt den Gallenblasenkrebs mit Gallensteinen in Beziehung. Er beobachtete in 9 von ihm beschriebenen Fällen Cholelithiasis. Zenker fand in 84,5 Prozent aller Krebsfälle Gallensteine. Luelsdorf unter 56 Krebsfällen 41 mal Steine. Er konnte beobachten, daß an Stellen, wo Gallensteine der Wand anlagen, mikroskopisch eine beginnende Krebsbildung gefunden werden konnte. Nach anderen Beobachtungen sitzt das Karzinom gar nicht selten auf Narben und Schnürfurchen. Auf Grund einer ausführlichen Arbeit kommt Lotzin zu dem Ergebnis: „Krebs und Steinbildung sind von einander unabhängig. Ihr häufiges Zusammenkommen ist vielmehr auf eine gemeinsame Ursache, nämlich die Veränderung in der Galle und entsprechende Reizung der

Schleimhäute zurückzuführen." Die Behauptung, daß Gallensteine rein mechanisch Geschwürs- oder Krebsbildung hervorrufen, ist also nach Lotzin nicht aufrecht zu erhalten.

Makroskopisch unterscheidet man die diffus infiltrierende Form und die umschriebene Form des Gallenblasenkrebses. Die umschriebene Form kann als knolliger oder zottiger, blumenkohlartiger Papillarkrebs auftreten.

Mikroskopisch unterscheidet man den Medullärkrebs und den Scirrhus, das Adenocarcinom und den Gallertkrebs. Beim Gallertkrebs ist die Gallenblasenwand mit gallertigem Gewebsmaterial durchsetzt und erinnert an eine kleinzystische Kolloidstruma. Treutlein sieht die Schleimdrüsen der Gallenblasenwand als Ausgangspunkt dieser Krebsentwicklung an. Lubarsch hat in vielen Gallenblasenkrebsen Schleimbildung beobachtet. Medulläre und scirrhöse Formen des Gallenblasenkrebses gehen oft ineinander über. An Häufigkeit stehen Medullarkrebs und Scirrhus an erster Stelle vor den anderen Krebsarten.

Außer diesen Krebsen, die entsprechend dem Aufbau des Gallenblasenepithels als Zylinderepithelzellen- oder Adenocarcinome wachsen, sind nun auch eine größere Anzahl von Plattenepithelzellenkrebsen beschrieben worden. Es handelt sich dabei nicht nur um Basaliome, sondern auch um echte Hornkrebse.

Die Frage, wie es in der Gallenblase, wo normalerweise keinerlei Plattenepithel zu finden ist, zu derartigen, heterotopen Gewächsen kommen kann, hat verschiedene Lösungsversuche erfahren.

Konjetzny denkt an folgende Möglichkeiten:

1. das Ueberwachsen von Plattenepithel aus der Nachbarschaft auf die normalerweise Zylinderepithel tragende Schleimhaut;
2. das Einwachsen von echter Epidermis durch fistulöse Verbindung der mit Zylinderepithel bekleideten Schleimhaut mit der Haut;
3. embryonal bedingte Keimversprengungen;
4. Hornkatabiose der Zylinderzellen (Weigert);
5. echte Metaplasie, also eine Umwandlung des Zylinderepithels in Plattenepithel. Es kann hierbei vorliegen:
   a) ein direkter Uebergang des Zylinderepithels in Plattenepithel;
   b) ein Ersatz des durch irgendwelche Prozesse vernichteten Zylinderepithels durch Plattenepithel, das in beiden Fällen den Mutterboden für ein Cancroid abgeben kann;
   c) Umwandlung der Zylinderzellen eines schon bestehenden Gallenblasencarcinoms in die Plattenepithelien des Cancroids.

Die erste Möglichkeit fällt weg, denn in der näheren Umgebung der Gallenblase ist überhaupt kein Plattenepithel anzutreffen. Selbst Eichholz, der auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen dem Zylinderepithel die Fähigkeit abspricht, Epidermis zu bilden, und der die meisten heterotopen Geschwülste durch Hinüberwuchern von Plattenepithel erklärt, sieht ein, daß für die Gallenblase ein Hinüberwuchern von Plattenepithel, etwa vom Anus oder Oesophagus aus, nicht in Frage kommt.

Die zweite Möglichkeit ist anamnestisch in jedem Falle zu überprüfen. Hat keine Kommunikation mit der äußeren Haut bestanden, so kommt sie nicht in Frage.

Die dritte Möglichkeit wird von manchen Autoren für bedeutungsvoll gehalten. Deetz bemerkt aber dazu ganz richtig, daß entwicklungsgeschichtlich gar kein Plattenepithel in der Nähe ist, das versprengt werden könnte. In 300 untersuchten Gallenblasen fand er kein einziges Mal versprengte Plattenepithelkeime.

Die von Weigert erörterte und unter 4. aufgeführte Annahme, daß Zylinderepithelzellen auf dem Wege der Entartung zu verhornenden Plattenepithelzellen werden könnten, ließ sich in keiner Weise anderweitig bestätigen.

Als 5. und wichtigster Weg der Entstehung ortsfremder Epithelwucherungen bleibt die Metaplasie des Zylinderepithels in Plattenepithel.

Der Metaplasiebegriff hat im Laufe der Zeit seit seiner Aufstellung durch Virchow eine Entwicklung erlebt, die zu einem heute fast allgemein anerkannten Abschluß geführt hat. Virchow verstand unter Metaplasie eine unter Persistenz der Zellen vor sich gehende Veränderung des Gewebscharakters. Als Beispiel einer echten Metaplasie im Körper führte er die Knochenbildung an; aus einem sogenannten Vorgebilde wird durch Metaplasie der eigentliche Knochen.

Die meisten Pathologen jener Zeit konnten sich nicht dazu entschließen, die Tatsache metaplastischer Vorgänge im extrauterinen Leben anzuerkennen und erst bei den Verhandlungen der pathologischen Gesellschaft zu Stuttgart im Jahre 1906 konnte Lubarsch durch scharfe Definition des Begriffes Metaplasie und durch mitgeteilte Beobachtungen die Abneigung gegen die Metaplasielehre zum größten Teil beheben. Er teilt die metaplastischen Bildungen folgendermaßen ein:

1. Pseudometaplasie, Formveränderungen der Zellen bei Raumbeschränkung;
2. die Entdifferenzierung, d. h. die Umwandlung differenzierter Zellen in undifferenzierte.

Wir können hier zwei Arten unterscheiden:

a) die vorübergehende, physiologische Entdifferenzierung im Verlaufe der Mitose;

b) die pathologische Entdifferenzierung, die stets zum Untergang der Zellen durch Degeneration oder Atrophie führt (Beneckes Kataplasie, von Hansemanns Anaplasie).

3. Die echte Metaplasie.

Darunter verstand Virchow die Umwandlung spezifischer Zell- oder Gewebsstruktur in eine andersartige, ebenfalls bestimmt differenzierte, während Lubarsch eine solche direkte Metaplasie nicht für möglich hält und für die Metaplasie nur den Umweg über eine regeneratorische Zellneubildung zuließ.

Die Bedingungen, welche zur Metaplasie führen können, sind nach Lubarsch folgende:

1. veränderte funktionelle Beanspruchung des Gewebes;
2. veränderte Lebensbedingungen der Gewebszellen.

Lubarsch nahm an, daß unter dem Einfluß chronisch-entzündlicher oder nekrotisierender Prozesse eine Umdifferenzierung an den sich neu bildenden Gewebszellen Platz greift. Gehen diese Zellen zugrunde, so können die sich neu bildenden, im Stadium physiologischer Entdifferenzierung befindlichen Zellen unter den veränderten Bedingungen eine veränderte Struktur annehmen, die für gewöhnlich diesen Zellen nicht zukommt. Lubarsch sprach daher von Wucherung mit Umdifferenzierung und unterschied dabei eine neoplastische Phase, mit Zellenneubildung und Rückdifferenzierung und eine metaplastische Phase mit Differenzierung in einer neuen Richtung. Jede Metaplasie ist also indirekt. Lubarsch's Hypothese auf die Gallenblase angewandt, führt zu folgendem Schluß: Bei Vorhandensein von chronisch-entzündlichen Prozessen, von Gallensteinen und den dabei mitspielenden chemisch-physikalischen Veränderungen gehen Zellen zugrunde. Die neu entstandenen nehmen unter anderen Bedingungen veränderte Struktur an. Wahrscheinlich ist primär die chemisch-physikalische Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit verändert. Es kommt dann zur Entstehung von Gallensteinen, und diese verursachen im Verein mit einer chronischen Entzündung die Metaplasie des Gallenblasenepithels.

Die Anschauungen und Beobachtungen moderner Forscher stimmen größtenteils mit den obigen Annahmen überein. In fast allen Fällen von heterotopen Epithelwucherungen in der Gallenblase wurden Gallensteine und entzündliche Veränderungen angetroffen. Meistens handelt es sich dabei auch um ältere Individuen.

Die ersten Beobachtungen von Plattenepithel in der Gallenblase stammen von Schüppel, Klebs und Hansemann. Diese

Beobachtungen sind nicht ganz einwandfrei, und Lubarsch glaubte, daß das zarte Plattenepithel der drei Forscher einfaches Endothel gewesen sei. Die einzige Beschreibung von echter Epithelmetaplasie ohne gleichzeitig vorhandenen Krebs gab Lubarsch. Er fand bei chronischer Cholezystitis, Hydrops und Gallensteinen eine Insel von verhornendem Plattenepithel in der Gallenblase.

Genau so wie die Seltenheit von nicht geschwulstmäßigen Plattenepithelbefunden in der Gallenblase gegen die Wahrscheinlichkeit einer dysontogenetischen Entstehung von Plattenepithelgeschwülsten ins Feld geführt worden ist, wurde diese Tatsache auch gegen die Metaplasielehre ausgedeutet. Diese Beschränkung einer metaplastischen Epithelbildung auf das krebsige Wachstum in der Gallenblase hängt aber wohl damit zusammen, daß für das Zylinderepithel der Gallenblase, die zu einer Metaplasie führenden Schädigungen so stark sein müssen, daß sie in der Regel zugleich auch eine völlige Ausartung der Zellen, d. h. eine Krebsbildung verursachen. Es wäre also in diesen Fällen der metaplaseogene und onkogene Faktor nahezu gleich zu setzen.

Die Plattenepithelzellenkrebse der Gallenblase werden, soweit sie sich durch Vorhandensein von Stachelzellen, Epithelfaserung und Verhornung wirklich als solche erweisen, entsprechend der früheren Namengebung auch heute noch als Cancroide bezeichnet.

Die einzelnen Beschreibungen, Müller, Morin, Speese, Firket, Gresset, Oberling, Ohloff, Key, Zenker, Weber, Rhein und Nehrkorn, Deetz, Pollack, Hansemann, Speese, Herxheimer, Quante, Beck, Dalla Valle, Cecarelli, Awaki, Landsteiner, halten sich, soweit sie jüngeren Datums sind, zur Erklärung des Plattenepithelvorkommens in der Gallenblase entsprechend den Darlegungen von Lubarsch an die Metaplasielehre. Die in den älteren Arbeiten gegebenen Erklärungsversuche sind dadurch überholt.

Bemerkenswert ist die von Beck aufgeworfene Frage, ob die Metaplasie vor der Geschwulstentstehung oder erst im Krebsgewebe eingetreten sei. Obwohl man annehmen sollte, daß die zur Epithelmetaplasie führende Schädigung des Zylinderepithels eine geringere ist als die geschwulsterzeugende, so ist doch diese Frage nicht leicht zu entscheiden.

Sie begegnet uns wieder bei der Klärung von Wesen und Entstehung der Mischkrebse vom Typ des Adenocancroids.

Der als Adenocancroid bezeichnete Mischkrebs ist nach den mir zugänglichen Angaben erst sieben Mal beschrieben worden — Deetz, Mönckeberg, Buchmann, Simmonds, Bevan, Marcora, Wagner. Ein achter, von Goebel beschriebener Fall wird von Loeb erwähnt, aber nicht literarisch nachgewiesen.

Der von Deetz untersuchte Gallenblasentumor war in die Leber eingedrungen und mit dem Duodenum und Colon transversum verwachsen. In der Gallenblase waren zahlreiche Cholesterinsteine vorhanden.

Histologischer Befund: Die Gallenblasenstruktur ist nicht mehr erkennbar. Zwischen nekrotischen Massen fanden sich runde und ovale Hohlräume. Sie sind ausgekleidet mit teils kubischen, angeplatteten, teils polygonalen Zellen. Stellenweise ist ein drüsiges Lumen deutlich erkennbar. Neben diesen Gebilden finden sich Krebsstränge und -nester, die das typische Bild von Plattenepithel mit Stachelzellen und Hornkugeln aufweisen. Sie nehmen an Ausdehnung gegen die Serosa zu. Die Epithelperlen zeigen nach Cram deutliche Hornfärbung. Stellenweise hat es den Anschein, als ob es sich um zwei sich durchwachsende Tumoren handelt. An anderen Stellen wieder gewinnt man den Eindruck, als ob ein allmählicher Uebergang zwischen beiden Tumorarten vorhanden sei. Es lassen sich aber noch immer bindegewebige Züge zwischen den verschiedenen Krebsnestern nachweisen. Am Choledochus sah man in einem kernreichen, geschwollenen Bindegewebe drüsige Hohlräume, welche teilweise mit Schleim ausgefüllt waren. Die Auskleidung bestand aus hohem, zylindrischem Epithel. Schleimdrüsen wurden nicht wahrgenommen. In der Leber fanden sich Metastasen von der Art der schon geschilderten Plattenepithelhaufen.

Deetz faß die Geschwulst als ein Doppelcarcinom auf, da er meinte, daß der Zylinderepithelzellenkrebs vom Choledochus ausgegangen sei.

Die Erwägungen über die Histogenese beschränkt Deetz auf die Frage nach der Entstehung des Plattenepithels. Er zweifelt nicht an der Annahme einer metaplastischen Bildung. Das Nebeneinander von Platten- und Zylinderepithel ist für ihn durch die Vermutung, daß eine von zwei verschiedenen Stellen ausgegangene Doppelkrebsbildung vorliege, erledigt.

Ein weiterer Fall stammt von Mönckeberg. 77 Jahre alte Frau. Seit Jahren Schmerzen in der Gallenblasengegend. Unter dem rechten Rippenbogen hühnereigroßer, derber Tumor. Ein Drittel der Gallenblase, darunter der Fundus, war normal. Die anderen beiden Drittel waren von einer Tumormasse eingenommen, die auch auf die Leber übergegriffen hatte. Zwischen den Tumormassen sah man noch kleine, gelbe, facettierte Steine.

Der histologische Befund war nach Mönckebergs Ansicht der eines Doppeltumors, bestehend aus Adenocarcinom und verhornendem Plattenepithelzellenkrebs. Uebergänge von Zylinder- in Plattenepithel wurden nur da beobachtet, wo sich die beiden Geschwulstarten derart durchwachsen hatten, daß man verhornte Plattenepithelstränge in drüsigen Zylinderepithelschläuchen fand.

Abplattung des Zylinderepithels an solchen Stellen erklärt Mönckeberg durch Pseudometaplasie im Sinne Lubarsch's. Die wegen des tödlichen Ausgangs ermöglichte Sektion bestätigte diese Annahme, insofern, als die noch dabei gefundenen Drüsenmetastasen eine völlige Trennung der beiden Krebsarten zeigen.

Die Enstehung des Tumors erklärt sich Mönckeberg folgendermaßen. Durch eine chronische Entzündung kam es zur Steinbildung, durch diese zur partiellen Metaplasie des Zylinderepithels und durch das Fortdauern des chronischen Reizes wurde sowohl Platten- wie Zylinderepithel zur krebsigen Wucherung gebracht.

Bei Buchmanns Fall handelte es sich um eine 46jährige Frau, die seit einem Jahr Schmerzen in der Lebergegend verspürte und daselbst einen derben Tumor wahrnahm. Dreieinhalb Monate nach der vorgenommenen Operation starb die Patientin. Der Befund bei der Sektion war der folgende:

Großer, zentral jauchig zerfallener, mit Leber und Colon transversum verwachsener Tumor, der mit vielen kleinen Steinen gefüllten Gallenblase. Histologisch: Adenocarcinom und Plattenepithelcarcinom mit Uebergangsbildern beider Tumorarten.

Die Erklärung der Geschwulstentstehung sieht den Ursprung des Plattenepithelzellenkrebses in einer durch Reizung (Cholezystitis) entstandenen, indirekten Metaplasie des Zylinderepithels. Die Mischung der beiden Krebsarten, welche Uebergänge nicht vermissen ließ, wird bei dieser Deutung in keiner Weise berücksichtigt.

Simmonds berichtete als erster unter der Bezeichnung „Mischkrebs" über einen von einer 73jährigen Frau stammenden, derben, auf die Leber übergreifenden Gallenblasentumor. Der Inhalt der Gallenblase bestand aus mehreren haselnußgroßen Steinen und einer schleimigen gelblichen Flüssigkeit. Bei der histologischen Untersuchung des Gallenblasentumors ergab sich der Befund eines Drüsenepithelkrebses neben Plattenepithelkrebs, sowie deutlicher Uebergang von Zylinderzellen in Plattenepithelzellen. In den Lebermetastasen fanden sich nur krebsig entartete Zylinderepithelien, keine Plattenepithelien. Simmonds weist auf die Tatsache hin, daß Mischtumoren in ihren Metastasen öfters nur eine Geschwulstart zeigen. Er nennt seinen Tumor der Gallenblase einen Mischkrebs und nimmt für ihn eine einheitliche Krebsbildung an. Er glaubt, daß das Wandepithel die Fähigkeit habe, gleichzeitig beide Zelltypen zu liefern. Wann und unter welchen Umständen das Epithel dazu fähig ist, läßt er unerörtert.

Bevan fand bei der histologischen Untersuchung eines mit der Umgebung verwachsenen, Gallensteine und Eiter enthaltenden Gallenblasentumors neben Adenocarcinom Plattenepithelkrebs. Die Geschwulst stammte von einem 52jährigen Mann, der lange Zeit an Cholelithiasis gelitten hatte. Deetz und Oberling berichten über

diesen Fall von Bevan. In der Literatur war nirgends Genaueres nachzulesen. Auch über die Genese und das Verhalten von Plattenepithel und Zylinderepithel zueinander fehlen die Angaben.

Cecarelli berichtet über den Fall Marcora's. Bei der histologischen Untersuchung des Gallenblasentumors fand sich neben einem typischen Adenom eine Bildung von der Struktur eines charakteristischen Hautkrebses. Die beiden Geschwulstarten waren räumlich voneinander getrennt und unterschieden. In keinem Punkte bestand ein allmählicher Uebergang oder eine Umbildung von einem Gewebe in das andere. In der Leber fanden sich zwei verschiedene metastatische Knoten, die einen gebildet aus Gewebe, das ausschließlich aus Epithelzapfen auf Grundlage des Malpighischen Typus bestand, die anderen gebildet aus einem Adenocarcinom mit Zylinderzellen, in denen eine schleimige Umwandlung festzustellen war. Marcora nimmt für die Entstehung der heterotopen Geschwulst Metaplasie an.

Endlich beschreibt Wagner einen Fall von typischem Adenocancroid der Gallenblase mit Verhornungsphänomen und typischen Uebergangsbildern. Die Entstehung der Geschwulstzellen führt Wagner in Anlehnung an Herxheimers Auffassung auf indifferente Zellen der embryonalen Gallenblase zurück, die durch Entwicklung teils nach der Seite des Plattenepithels, teils nach der des Zylinderepithels die verschiedenen Gewebsformationen aus sich hervorgehen ließen.

Wenn wir außer den Mischkrebsen der Gallenblase noch die Beschreibungen von Adenocancroiden anderer Organe (*Mamma:* Loeb, Calderara — *Pankreas:* Herxheimer, Oberling — *Prostata:* Lubarsch — *Magen:* Herxheimer, Lubarsch, Kaufmann, Borst, Pollack — *Lunge:* Kawamura — *Niere:* Scheel — *Uterus:* Scheyer, Lahm, Loeb, Hofmeier und Kaufmann, Hitschmann, Emanuel, Eckard, Büttner, Lubarsch, Schmit, Stieda, Lewisohn) berücksichtigen, so ergibt sich, daß im wesentlichen drei Auffassungen über die Enstehung dieser Bildungen sich herausheben:

1. Die Geschwülste sind Doppelkrebse, die eine Geschwulst aus Zylinderepithel, die andere aus metaplastisch gebildetem Plattenepithel entstanden (z. B. Mönckeberg).

2. Unizentrische Entstehung der Geschwulst aus indifferenten Zellen, die unverbraucht liegen geblieben, sowohl die Möglichkeit haben, Plattenepithel, wie auch Zylinderepithel aus sich hervorgehen zu lassen (Herxheimer).

3. Unizentrische Entstehung der Geschwulst mit einer in der Geschwulstzelle erst auftretenden Neigung zu metaplastischer Entwicklung (Lubarsch).

Es ist kaum wahrscheinlich, daß eine dieser drei Theorien Anspruch auf allgemeine Gültigkeit haben kann, da ja auch nach den einzelnen Beschreibungen sich deutliche Verschiedenheiten im Bau der Geschwülste ergeben. Bevor ich diese Frage noch im einzelnen zu erörtern versuche, möchte ich über die eigene Beobachtung berichten:

Eine 52jährige Frau, die geboren hatte, aber nie ernstlich krank war, ließ sich wegen einer seit zwei Monaten aufgetretenen, mit Schmerzen verbundenen Schwellung in der rechten Oberbauchgegend in die chirurgische Universitätsklinik aufnehmen. Sie hatte während dieser zwei Monate 20 Pfund abgenommen. Eine Probelaparotomie ergab einen inoperablen Tumor der Gallenblasengegend. Einige Tage danach trat der Tod ein.

Die Sektion (S. Nr. 676/34) ergab eine Bauchfellcarcinose, ausgehend von einem kindskopfgroßen Carcinom der Gallenblasengegend, das den rechten Leberlappen durchsetzt und durch Einwachsen in Colon transversum und Duodenum zu einer Colon-Duodenalfistel geführt hatte (Abb. 1). Von der Gallenblase war nichts mehr zu erkennen. An ihrer Stelle fand sich eine mit schmierigen Massen erfüllte Höhle, welche sich breit in das Duodenum öffnete. Als Nebenbefund wurde eine alte endocarditische Aortenstenose mit Insuffizienz ihrer Klappen festgestellt.

Der histologische Befund war der folgende:

Es lag eine bösartige, infiltrierend wachsende, epitheliale Geschwulst vor, an der man drei verschiedene Wachstumsformen unterscheiden konnte. Den größten Raum nahm ein Wachstum in soliden Zapfen und rundlichen Komplexen ein, welche aus großen Plattenepithelien bestanden. Zell- und Kerngröße waren außerordentlich ungleich. An vielen Stellen konnte man deutlich Interzellularbrücken zwischen den Zellen, also Stachelzellen, erkennen. Kugelige Schichtungen mit stärkster Abplattung der Zellen waren in der Mitte der Epithelhaufen häufig zu finden. Da, wo diese Schichtungen aus kernlosen, sich stark mit Eosin färbenden Massen bestanden, erweckten sie den Eindruck von Hornperlen. Bei Färbung nach Gram ergab sich jedoch keine Färbung der auf Verhornung verdächtigen Massen. Ein zweiter, vorwiegend an der Peripherie, d. h. in den jüngeren Teilen der Geschwulst vorherrschender Wachstumstyp, war der, daß in drüsenähnlicher Form die Gewebsspalten von zylindrischem Epithel ausgekleidet worden waren. Es reihten sich hier hochzylindrische Zellen aneinander und umgaben längliche Hohlräume, in denen sich kein sekretartiger Inhalt fand. Eine Verschleierung der Zellen war nicht festzustellen. Uebergangsbilder von der Bildung zylindrischen Epithels zu dem von Plattenepithel haben wir an vielen Stellen gesehen. Hier waren in Hohlräumen, die von Zylinderepithel ausgekleidet waren, Zellen in die Lichtung vorgeschoben worden, wobei sie zum Teil

unter Abplattung ihrer Gestalt eine gänzliche Ausfüllung der Lichtung herbeigeführt hatten. In geringem Abstand davon konnte man dann sehen, wie schließlich auch die hochzylindrische Gestalt der basalen Zellen verschwunden und das Bild eines Plattenepithelhaufens enstanden war.

Ein dritter, von den geschilderten Wachstumsformen abweichender Typ wurde durch kleinzellige, in soliden Zapfen gewachsene Epithelzellenverbände dargestellt. Der Größenunterschied war besonders gegenüber den Plattenepithelien außerordentlich eindrucksvoll. Die Zellen hatten wenig Plasma und kleine ovale, zum Teil beinahe spindlige Kerne. Diese Zellen hielten sich stets im Verband, während von den Plattenepithelzapfen da und dort auch ein diffus infiltrierendes Wachstum ausgegangen war. Das Stroma war sehr reichlich entwickelt. Es bestand aus einem in lebhafter Wucherung befindlichen Bindegewebe, das leuko-lymphozytär infiltriert war. An Orten, wo es zu einer stärkeren Faserbildung gekommen war, machte das Wachstum des Krebses besonders da, wo es sich um die kleinzellige Form handelte, den Eindruck eines Scirrhus. Nur selten sah man noch erhaltene Gallengänge und Reste von Leberzellbalken innerhalb der Geschwulst. Von den Wandbestandteilen der Gallenblase konnte nichts mehr festgestellt werden. Die an der Stelle der Gallenblase befindliche Höhle war von teilweise nekrotischem Geschwulstgewebe umgeben.

Es handelte sich bei der Geschwulst ohne Zweifel um einen heterotopen Krebs, der in seinem überwiegenden Anteil als ein Plattenepithelzellenkrebs mit geringen Anläufen zur Verhornung bezeichnet werden muß. Eine besondere Note erhält die Geschwulst dadurch, daß neben den Plattenepithelzellhaufen auch von zylindrischem Epithel aufgebaute drüsenähnliche Bildungen entstanden waren. Dieser Befund berechtigt zu der Diagnose: A d e n o c a n c r o i d.

Einwandfrei geht aus dem histologischen Befund hervor, daß in diesem Falle nicht ein Neben- und Durcheinander zweier getrennt entstandener Krebsformen eines Adenocarcinoms und eines Plattenepithelzellencarcinoms vorliegen kann. Soweit man aus dem histologischen Bild auf histogenetische Vorgänge schließen darf, läßt sich feststellen, daß an vielen Stellen aus den Zylinderepithelien auf dem Weg über eine die drüsenähnliche Lichtung ausfüllende Wucherung eine Umbildung in Plattenepithel vor sich gegangen war.

Als ein weiterer besonderer Befund muß es bezeichnet werden, daß in der Geschwulst noch eine dritte Wachstumsform, eine kleinzellige Epithelwucherung, festgestellt werden konnte. Uebergangsbilder zwischen den kleinzelligen Epithelsträngen und den anderen beiden Wachstumsarten konnten streng genommen nicht beobachtet werden. Man könnte höchstens hervorheben, daß die kleinzelligen Epithelstränge nur in der Nähe von Plattenepithelhaufen angetroffen wurden.

Ueber die mutmaßliche Entstehung der Geschwulst läßt sich unter Berücksichtigung der oben besprochenen, in der Literatur niedergelegten Beobachtungen folgendes sagen:

Wie schon erwähnt, finden sich in den Beschreibungen der unter der Bezeichnung Adenocancroid zusammengefaßten Krebsbildungen der Gallenblase doch solche Verschiedenheiten, daß wir eine, all diese Erscheinungen erklärende Theorie nicht für wahrscheinlich halten möchten. Ein Teil dieser Geschwülste, wie z. B. die von Mönckeberg beschriebene, sind sicher Doppelkrebse, die von zwei verschiedenen Geschwulstkeimen ausgegangen und sich gegenseitig mehr oder weniger innig durchwachsen haben. Geschwülste, wie die in unserem Falle beobachteten, sind durch ein besonders unruhiges Zell- und Wachstumsbild ausgezeichnet. Sowohl die Entwicklung nach der Richtung des verhornenden Plattenepithels, wie auch die in der Richtung stabiler drüsiger Formen, ist nicht zu Ende gekommen. Beim Plattenepithelanteil vermissen wir die Verhornung. Beim Wachstum als Zylinderepithel fällt die Häufigkeit von Uebergangsbildern in Form von Auftreten solider Zellschläuche mit Entformung der zentralen Zellen auf. Dieser Eindruck einer labilen Gestaltungsrichtung der Geschwulstzelle wird noch durch die Befunde von kleinzelligem Epithel, das in seiner Wachstumsart an Basalzellen erinnert, bestärkt.

Wenn wir aber nun sagen sollen, ob nach diesen Feststellungen in unserem Falle die Herxheimer'sche Annahme einer Entstehung aus indifferenten Zellen oder die metaplastische Theorie Lubarsch's das Geschwulstbild besser erklären kann, so fällt es uns schwer, eine Entscheidung zu treffen. Auf den ersten Blick besticht die Annahme einer Entstehung aus indifferenten Zellen mit weiter gefaßten Entwicklungsmöglichkeiten, aber auch durch die Annahme von metaplastischen Vorgängen, welche sich in der Geschwulstzelle selbst abspielen, könnte man sich das verschiedenartige Bild der Geschwulst erklären. — Die Auffassung von Lubarsch hat u. E. den Vorteil, daß sie die Entstehung des heterotopen Plattenepithelzellenkrebses und des Adenocancroids auf einen Nenner bringt. Beim reinen Plattenepithelzellenkrebs müßte danach die Metaplasie schon zu Ende geführt sein, bevor das geschwulstmäßige Wachstum begonnen hat, während bei dem Adenocancroid neoplastische und metaplastische Phase dauernd nebeneinander herlaufen, ohne daß es zu einer gleichmäßigen metaplastischen Umbildung sämtlicher Geschwulstzellen käme.

Auf dem Boden der Herxheimer'schen Ansicht muß die Erklärung für die Entstehung von heterotopem Cancroid und Adenocancroid auf zwei verschiedenen Wegen gesucht werden.

Wir möchten darum der Auffassung Lubarsch's den Vorzug geben.

Abb. 1.

Literatur.

Awaki, T.: Hornkrebs der Gallenblase. Virch. Arch. 258. 1925.
Borst, M.: Pathologie der malignen Geschwülste. 1924.
Buchmann: Zur Lehre der Doppelcarcinome der Gallenblase. Inaug. Diss. Basel 1910.
Bayer, H.: Zwei Fälle von primärem Sarkom der Gallenblase. Beitr. path. Anat. 46. 1909.
Cecarelli: Archivio Italiano di chirurgia 7. 1923.
Deetz: Virch. Arch. 164. 1909 S. 381.
Eichholz: Experimentelle Untersuchungen über Ep. Metaplasien. Arch. f. klin. Chirurgie, Band 65. Heft 4.
Feldner: Krebsstatistik. Diss. Göttingen. 1908.
Fütterer, G.: Ueber Epithelmetaplasie. Erg. Path. 9. Jahrg. 1903.
Hedinger: Doppelcarcinome der Gallenblase. Arch. Verd. Krankheiten, 629. 1910.
Henke-Lubarsch: Handb. d. spez. path. Anatomie und Histologie, V. Bd. 2. Teil.
Herxheimer: Ziegler's Beiträge 41. 1907.
Janowski: Ziegler's Beiträge X. 1891.
Kaufmann, E.: Lehrbuch der speziellen path. Anatomie. 2 Bände.
Konjetzny, G.: Pathologische Anatomie und Physiologie der Gallenblase und Gallengangserkrankungen. Erg. Pathol. 14. II. 1911.
Kleinertz, Richard: Zwei primäre Krebse der Gallenblase. Inaug. Diss. Kiel. 1901.
Loeb, P. L.: Frankf. Ztschr. f. Path. 25. 1921.
Lotzin, R.: Ueber die Beziehungen der Gallensteine zum Krebs der extrahepatischen Gallenwege. Arch. klin. Chir. 139. 1926.
Lubarsch: Arbeiten aus d. pathol. Abt. Posen. 1901.
Landsteiner: Ueber das Sarcom der Gallenblase. Wiener klin. Wochschr. Nr. 6. 1904.
Mönckeberg, J.: Virch. Arch. 169.
Mayer, R.: Erg. d. allg. Pathol. Jahrgang 9.
Nehrkorn, A.: Plattenepithelkrebs. Virch. Arch. 154. 1898.
Oberling: Bull. de l'associat. franz. pour l'étude du cancer 1921.
Ohloff: Ueber Epithelmetaplasie und Krebsbildung in der Schleimhaut von Gallenblase. In. Diss. Greifswald, 1891.
Pollack, K.: Beiträge zur Metaplasiefrage. Arbeiten aus dem path. Institut Posen Wiesbaden 1901.
Posener: Ueber Schleimhautverhornung. Virch. Arch. Bd. 118.
Quante, Friedrich: Ueber ein Plattenepithelcarcinom der Gallenblase. In. Diss. 1909.
Simmonds: Centrlbl. f. Path. 22. 1911. Adenocancroid der Gallenblase.
Schiffmann: Centrlbl. f. Gynaekol. 1920 Nr. 3. Adenocancroid der Vulva.
Siegert: Aetiologie des primären Carcinoms der Gallenblase. Virch. Arch. 132. 1893.
Scheyer: Adenocancroid des Uterus. Centrlbl. Gynaek. Nr. 40. 1927.
Virchow: Ueber Metaplasie. Virch. Arch. Band 97.
Weber: Ueber ein Plattenepitheliom der Gallenblase und Epithelmetaplasie. In. Diss. Würzburg. 1891.
Wagner: Adenocancroid der Gallenblase. In. Diss. Tübingen.
Ziegler: Lehrbuch der pathologischen Anatomie.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. Hans Wurm für die gütige Ueberlassung des Themas, sowie für die interessanten Anregungen bei der Abfassung desselben, meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Hans Atzberger.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 1. Juli 1906 in Stuttgart als Sohn des Pensionärs Philipp Atzberger. Bis zur Primareife besuchte ich das Eberhard-Ludwigs-Gymnasium in Stuttgart, um dann — nach zweijähriger Unterbrechung meiner Schulzeit durch Volontärtätigkeit bei einer Bank — im Frühjahr 1926 als außerordentlicher Schüler am Reform-Real-Gymnasium in Stuttgart die Reifeprüfung abzulegen. Anschließend widmete ich mich dem Studium der Medizin. Vorklinisch verbrachte ich ein Semester in Freiburg, zwei Semester in München und drei Semester in Tübingen, an klinischen Semestern verbrachte ich je eines in Wien und Frankfurt a. M. und vier Semester in München. Das Physikum bestand ich 1929 in Tübingen, das Staatsexamen absolvierte ich im Sommer 1932 in München. Nach einjähriger Praktikantenzeit am Städt. Krankenhaus Baden-Baden erhielt ich am 31. Juli 1933 die Approbation als Arzt. Die folgende Zeit war ich als Assistenzarzt am Krankenhaus Baden-Baden tätig.

Hans Atzberger.